

Сравнительная клинико-экономическая оценка применения препарата полатузумаб ведотин в комбинации с препаратами бендамустин и ритуксимаб для лечения взрослых пациентов с рецидивирующей/рефрактерной диффузной В-крупноклеточной лимфомой, которые не являются кандидатами для трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

И. Н. Дьяков^{1, 2, 3}, К. К. Бушкова^{1, 2}

¹АНО «Научно-практический центр исследования проблем рациональной фармакотерапии и фармакоэкономики»; Россия, 109052 Москва, Подъемная ул., 12, стр. 1;

²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова»; Россия, 105064 Москва, Малый Казенный пер., 5а;

³ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. почетного академика Н. Ф. Гамалеи» Минздрава России; Россия, 123098 Москва, ул. Гамалеи, 18

Контакты: Илья Николаевич Дьяков dyakov.ilya@npcpharmec.ru

Цель исследования – оценить фармакоэкономическую целесообразность применения препарата полатузумаб ведотин в комбинации с препаратами бендамустин и ритуксимаб для лечения взрослых пациентов с рецидивирующей/рефрактерной диффузной В-крупноклеточной лимфомой, которые не являются кандидатами для трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

Материалы и методы. Дизайн исследования – ретроспективный анализ данных литературы. Методы фармакоэкономического исследования – клинико-экономический анализ (инкрементный анализ «затраты–эффективность», прецедентный подход) с использованием оценки чувствительности. Источниками данных об эффективности анализируемых препаратов служили публикации о проведенных клинических исследованиях; о стоимости препаратов – государственный реестр предельных отпускных цен, данные компании-производителя.

Результаты. Полатузумаб ведотин является единственным зарегистрированным в России препаратом из класса конъюгатов моноклонального антитела с антимитотическим агентом, применяемым для лечения взрослых пациентов с рецидивирующей/рефрактерной диффузной В-крупноклеточной лимфомой, которые не являются кандидатами для трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, в связи с чем был применен прецедентный подход в рамках анализа соотношения затрат и эффективности. В результате клинико-экономического анализа установлено, что стоимость добавленного года жизни без прогрессии при применении препарата полатузумаб ведотин в комбинации с бендамустином и ритуксимабом у пациентов с рецидивирующей/рефрактерной диффузной В-крупноклеточной неходжкинской лимфомой на 50,7 %, или на 11,4 млн руб., ниже, чем затраты на добавленный год жизни без прогрессии при использовании препарата ритуксимаб ведотин у пациентов с рецидивирующей/рефрактерной лимфомой Ходжкина. Оценка чувствительности показала устойчивость полученных результатов клинико-экономического анализа к колебанию входных параметров стоимости и эффективности терапии в широком диапазоне значений.

Заключение. Использование лекарственного средства полатузумаб ведотин при лечении диффузной В-крупноклеточной неходжкинской лимфомы в комбинации с препаратами бендамустин и ритуксимаб у взрослых пациентов, которые не являются кандидатами для трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, фармакоэкономически обоснованно и целесообразно.

Ключевые слова: полатузумаб ведотин, рецидивирующая/рефрактерная диффузная В-крупноклеточная лимфома, прецедентный подход, клинико-экономический анализ

Для цитирования: Дьяков И. Н., Бушкова К. К. Сравнительная клинико-экономическая оценка применения препарата полатузумаб ведотин в комбинации с препаратами бендамустин и ритуксимаб для лечения взрослых пациентов с рецидивирующей/рефрактерной диффузной В-крупноклеточной лимфомой, которые не являются кандидатами для трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Онкогематология 2022;17(3):160–70. DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-3-160-170

Comparative clinical and economic assessment of polatuzumab vedotin therapy in combination with bendamustine and rituximab for adult transplantation-ineligible patients with relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma

I.N. Dyakov^{1, 2, 3}, K.K. Bushkova^{1, 2}

¹Scientific and Practical Center for Rational Pharmacotherapy and Pharmacoeconomics Problems; Build. 1, 12 Pod'emnaya St., Moscow 109052, Russia;

²I.I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Serums; 5a Malyy Kazennyy Pereulok, Moscow 105064, Russia;

³The Gamaleya National Center of Epidemiology and Microbiology; 18 Gamalei St., Moscow 123098, Russia

Contacts: Ilya Nikolaevich Dyakov dyakov.ilya@npcpharmec.ru

Aim. To evaluate the pharmacoeconomic feasibility of using polatuzumab vedotin in combination with bendamustine and rituximab for the treatment of adult transplantation-ineligible patients with relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma.

Materials and methods. Study design – retrospective analysis of literature data. Pharmacoeconomic research methods – clinical and economic analysis (incremental cost-effectiveness analysis, case-based approach) using sensitivity assessment. The sources of the drug efficacy data were publications on conducted clinical trials; on the drugs cost – the State register of maximum selling prices, data from the manufacturer's company.

Results. Polatuzumab vedotin is the unique drug from the class of monoclonal antibody-antimitotic agent conjugates registered in Russia for the treatment of adult transplantation-ineligible patients with relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. For this reason a case-based approach was applied as part of the cost-effectiveness analysis. As a result of clinical and economic analysis, it was found that the cost of progression free life-year added when using polatuzumab vedotin in combination with bendamustine and rituximab in patients with relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma by 50.7 %, or by 11.4 million rubles, lower than the cost of progression free life-year added when using brentuximab vedotin in patients with relapsed/refractory Hodgkin's lymphoma. The sensitivity assessment showed the stability of the obtained results to changes in the input parameters of treatment cost and efficacy in a wide range of values.

Conclusion. Use of polatuzumab vedotin in combination with bendamustine and rituximab for the treatment of adult transplantation-ineligible patients with diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma is pharmacoeconomically justified and appropriate.

Keywords: polatuzumab vedotin, relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma, case-based approach, clinical and economic analysis

For citation: Dyakov I.N., Bushkova K.K. Comparative clinical and economic assessment of polatuzumab vedotin therapy in combination with bendamustine and rituximab for adult transplantation-ineligible patients with relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2022;17(3):160–70. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-3-160-170

Введение

Злокачественные новообразования являются важной медицинской и социальной проблемой и одной из основных причин смертности и инвалидизации в России. В структуре онкологической заболеваемости в России злокачественные новообразования лимфатической и кроветворной ткани составляют 5,7 % [1]. По данным на 2018 г., их распространенность составила 151,7 на 100 тыс. населения [1].

Диффузную В-крупноклеточную лимфому (ДВККЛ) выявляют в 30 % всех случаев неходжкинских лимфом [2]. Для данного заболевания характерна высокая биологическая и клиническая гетерогенность. При этом возможные варианты терапии 1-й линии весьма ограничены. В настоящее время стандартом индукционной терапии является режим СНОР с различными модификациями [3]. Ключевым достижением последних лет стало добавление к терапии иммунобиологического препарата ритуксимаб, представляющего собой моноклональное антитело к CD20 [4]. Тем не менее в зависимости от числа неблагоприятных прогностических

факторов согласно международному прогностическому индексу (IPI) у 20–50 % больных формируется рефрактерность к режиму ритуксимаб + СНОР (R-СНОР) или же на фоне полного ответа на терапию развиваются рецидивы заболевания [5, 6]. После первого рецидива стратегия дальнейшей терапии зависит от того, можно ли провести аутологичную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК). В условиях здравоохранения процедуру ауто-ТГСК получают лишь небольшое число пациентов в возрасте до 60 лет. При этом выбор 2-й линии терапии осложнен наличием миело- и экстрамедуллярной токсичности у имеющихся режимов химиотерапии [7].

Нужно отметить, что частота ответа на терапию спасения с последующей высокодозной химиотерапией и ауто-ТГСК составляет всего 30–40 % [8], причем у 50 % пациентов, получивших такое лечение, впоследствии развивается рецидив заболевания. Таким образом, в большинстве случаев эффективные методы терапии рефрактерной ДВККЛ отсутствуют [9]. Именно поэтому внедрение новых высокоэффективных

подходов к терапии рецидивирующей и/или рефрактерной ДВККЛ в настоящее время является особенно актуальным.

Один из таких подходов — применение инновационных лекарственных средств с новыми механизмами действия. К ним относится полатузумаб ведотин — первый в своем классе препарат для лечения взрослых пациентов с рецидивирующей/рефрактерной ДВККЛ, которые не являются кандидатами для трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). Он представляет собой конъюгат антитела к CD79b с мощным антимитотическим агентом (монометилауристатином E, ММАЕ). Таким образом, конъюгат доставляет ММАЕ к В-клеткам, что, в свою очередь, приводит к гибели злокачественных В-лимфоцитов. Молекула полатузумаба ведотина состоит из ММАЕ, ковалентно связанного с гуманизированным моноклональным антителом (IgG1) посредством расщепляемого линкера. Моноклональное антитело обладает высокой аффинностью и селективностью к CD79b, расположенному на поверхности В-клеток. CD79b экспрессируется только на нормальных В-лимфоцитах (за исключением плазматических клеток) и злокачественных В-клетках. Так, экспрессия этого маркера выявлена в >95 % случаев неходжкинской ДВККЛ. Связываясь с CD79b, полатузумаб ведотин быстро интернализируется; линкер расщепляется лизосомальными протеазами, что обеспечивает поступление ММАЕ внутрь клетки. ММАЕ связывается с микротрубочками и приводит к гибели делящихся клеток путем ингибирования процесса деления клеток и индукции апоптоза [10].

Полатузумаб ведотин получил статус «прорыв в терапии» (breakthrough therapy designation) в Управлении по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) и статус «приоритетные лекарственные средства» (priority medicines) в Европейском агентстве по лекарственным средствам (ЕМА) при лечении пациентов с рецидивирующей/рефрактерной ДВККЛ [11, 12]. В июне 2019 г. полатузумаб ведотин был зарегистрирован в США для терапии рецидивирующей/рефрактерной ДВККЛ [11].

В то же время внедрение новых подходов к терапии всегда сталкивается с проблемой ограниченности существующих бюджетов, направленных на обеспечение лекарственными средствами пациентов с онкологическими заболеваниями.

Цель исследования — оценка с использованием клинико-экономического анализа экономической целесообразности применения препарата полатузумаб ведотин в комбинации с препаратами бендамустин и ритуксимаб при лечении рецидивирующей/рефрактерной неходжкинской ДВККЛ у пациентов, которые не являются кандидатами для ТГСК.

Материалы и методы

Согласно инструкции по медицинскому применению препарат полатузумаб ведотин показан в комби-

нации с бендамустином и ритуксимабом для лечения взрослых пациентов с рецидивирующей/рефрактерной ДВККЛ, которые не являются кандидатами для ТГСК. Как было отмечено ранее, полатузумаб ведотин — первый препарат в классе, не имеющий аналогов для лечения указанной нозологии. В соответствии с Постановлением Правительства Российской Федерации № 871 от 28.08.2014 (ред. от 12.08.2020), в этом случае при выборе препарата сравнения в рамках анализа соотношения затрат и эффективности возможно применение прецедентного подхода [13, 14]. Данный подход подразумевает проведение сопоставления инкрементных показателей «затраты–эффективность» (ICER) для рассматриваемого лекарственного препарата и другого лекарственного препарата, применяемого при заболевании, входящем в тот же класс Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10), и обеспечиваемого за счет тех же бюджетных средств. Поэтому препаратом сравнения был выбран единственный препарат того же класса (конъюгат моноклонального антитела и митостатического агента ММАЕ), включенный в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП) и обеспечиваемый за счет бюджетных средств, — брентуксимаб ведотин [15]. Одним из показаний данного препарата является лечение пациентов с рецидивирующей/рефрактерной CD30⁺-лимфомой Ходжкина после ауто-ТГСК или после минимум 2 линий предшествующей терапии, когда ауто-ТГСК или комбинированная химиотерапия не рассматривается как вариант лечения. Таким образом, оба сравниваемых препарата применяются при заболеваниях в рамках одного класса МКБ-10, что позволяет провести их сравнение с использованием прецедентного подхода [13].

Препарат полатузумаб ведотин выпускается в форме лиофилизата для приготовления концентрата для раствора для инфузий. Один флакон с лиофилизатом содержит 140 мг действующего вещества. Препарат должен вводиться квалифицированным медицинским персоналом путем внутривенной капельной инфузии через отдельную инфузионную систему со встроенным или дополнительным стерильным апирогенным фильтром с низким связыванием белков с диаметром пор 0,2 мкм или 0,22 мкм и катетером. Вводить препарат внутривенно струйно или болюсно нельзя. Может применяться как в амбулаторно-поликлинических, так и в стационарных условиях. Рекомендуемая доза препарата полатузумаб ведотин составляет 1,8 мг/кг каждые 2 нед в комбинации с бендамустином и ритуксимабом на протяжении 6 циклов. В день 1 каждого цикла препараты полатузумаб ведотин, бендамустин и ритуксимаб можно вводить в любой последовательности. При введении с препаратом полатузумаб ведотин рекомендуемая доза бендамустина составляет 90 мг/м² в дни 1 и 2; доза ритуксимаба — 375 мг/м² в день 1. Пациентов следует наблюдать

на предмет инфузионных реакций во время инфузии и в течение не менее 30 мин после ее завершения.

Препарат брентуксимаб ведотин следует использовать под наблюдением врача, имеющего опыт применения противоопухолевых препаратов. Перед каждым введением дозы должен проводиться клинический анализ крови. Пациенты должны находиться под строгим наблюдением во время и после инфузии. Рекомендуемая доза составляет 1,8 мг/кг в виде внутривенной инфузии в течение 30 мин каждые 3 нед. Если масса тела пациента превышает 100 кг, при расчете дозы следует использовать значение массы 100 кг. При достижении стабильного состояния или положительной динамике заболевания пациент должен пройти как минимум 8 циклов лечения, но не более 16 (приблизительно 1 год). Инфузию препаратом проводят сразу после приготовления раствора. Общее время хранения раствора от момента растворения до получения инфузии пациентом не должно превышать 24 ч при температуре от 2 до 8 °C, так как препарат не содержит консервантов.

Таким образом, оба препарата предназначены для применения в медицинском учреждении под контролем медицинского персонала.

В рамках прецедентного подхода выполняли сравнение ICER, рассчитанных на одинаковый клинический эффект. В качестве критерия эффективности, в отношении которого будет проводиться сравнение в рамках клинико-экономического анализа, выбран показатель продолжительности беспрогрессивного выживания — рассчитывали отношение приращения затрат, обусловленное применением сравниваемых режимов терапии, к приращению выживаемости без прогрессии (добавленным годам жизни без прогрессии).

Для определения количественных значений критериев эффективности для сравниваемых режимов терапии был проведен поиск в международной базе цитирования Medline через ресурс PubMed.com [16] публикаций, описывающих результаты исследований, в которых оценивалась выживаемость без прогрессирования пациентов на фоне применения сравниваемых режимов терапии. Для препарата полатузумаб ведотин было обнаружено рандомизированное клиническое исследование II фазы, в котором оценивались эффективность и безопасность терапии рецидивирующей/рефрактерной неходжкинской ДВККЛ у пациентов, получивших как минимум 1 линию предшествующей терапии препаратом полатузумаб ведотин в комбинации с бендамустином и ритуксимабом, в сравнении с применением только бендамустина и ритуксимаба. Пациенты, включенные в исследование, считались не подходящими для ТГСК либо у них предыдущая трансплантация оказалась неэффективной. По оценке независимого обзорного комитета, медиана выживаемости без прогрессирования в группе пациентов, получавших полатузумаб ведотин вместе с комбинацией бендамустин + ритуксимаб, составила

9,5 мес по сравнению с 3,7 мес у пациентов, получавших только бендамустин + ритуксимаб (отношение рисков (ОР) 0,36; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,21–0,63), *log-rank* $p < 0,001$ [17].

Для брентуксимаба ведотина было обнаружено клиническое исследование, в котором препарат применялся в монотерапии для лечения пациентов с лимфомой Ходжкина после ауто-ТГСК с риском обострения или прогрессии [18]. Это рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование III фазы проводилось в 78 клиниках в Северной Америке и Европе, включило 329 пациентов с неблагоприятным риском рецидива или с первичной рефрактерной классической лимфомой Ходжкина, перенесших ауто-ТГСК. Пациенты получали 16 циклов брентуксимаба ведотина либо плацебо. В качестве первичной конечной точки была выживаемость без прогрессии, определяемая как время с момента рандомизации до первого зарегистрированного прогрессирования опухоли или летального исхода. Медиана выживаемости без прогрессии на фоне применения препарата брентуксимаб ведотин составила 42,9 мес (95 % ДИ 30,4–42,9), в группе плацебо — 24,1 мес (95 % ДИ 11,5–не определено) (ОР 0,57; 95 % ДИ 0,40–0,81; *log-rank* $p = 0,0013$).

Поскольку использование прецедентного подхода подразумевает сравнение инкрементных показателей «затраты/эффективность», представляющих собой приращение затрат к приращению эффективности, для проведения анализа значения выживаемости без прогрессирования при применении препарата брентуксимаб ведотин сравнивали со значениями выживаемости без прогрессирования в группе плацебо.

Длительность исследований, использованных для определения значений критериев эффективности для проведения анализа, различалась. Показатели выживаемости без прогрессирования представлены в виде медиан, при этом доля пациентов, находящихся в этом состоянии, в рамках горизонта исследования изменяется нелинейно. В связи с этим для сопоставления достигнутых критериев эффективности при сравниваемых медицинских технологиях в рамках горизонта исследования (см. далее) необходимо было спрогнозировать долю выживших пациентов и пациентов, выживших без прогрессирования заболевания, на каждом временном отрезке, соответствующем по продолжительности циклу химиотерапии — 3 нед.

Долю выживших пациентов без прогрессирования заболевания оценивали для определения доли пациентов от исходного числа больных, получающих терапию на каждом временном интервале (цикле терапии).

С этой целью использовали исходные значения выживаемости без прогрессирования, приведенные в табл. 1, 2.

Для прогнозирования применяли экспоненциальную функцию. Показатели эффективности, выраженные

в месяцах, пересчитывали на число 3-недельных циклов из расчета, что 1 мес включает 4,3482 нед. Затем определяли коэффициент прогрессирования (k) по формуле:

$$k = \frac{-\ln 0,5}{Ef_{\text{корр}}},$$

где $Ef_{\text{корр}}$ — медиана беспрогрессивной выживаемости в 3-недельных циклах. Натуральный логарифм от 0,5 использовали, поскольку показатели эффективности выражены в медианах значений.

Полученный коэффициент применяли для расчета доли пациентов, находящихся в состоянии «выживание без прогрессирования», рассчитываемой по формуле:

$$p = \text{EXP}(-k \times C),$$

где p — вероятность пребывания пациента в заданном состоянии («выживание без прогрессирования»); C — номер 3-недельного цикла (значения от 0 до 51; 1 год — 17,33 трехнедельного цикла).

При расчете выживаемости без прогрессирования полученные значения для каждого 3-недельного цикла за 3 года суммировали и делили на число 3-недельных циклов в год. Полученное значение соответствовало средневзвешенной выживаемости без прогрессирования пациентов за 3 года на фоне анализируемого режима терапии.

Спрогнозированные значения выживаемости без прогрессирования для каждого цикла использовали также для коррекции доли пациентов, получающих терапию в сравниваемых режимах на этих циклах.

Временной горизонт анализа выбирали исходя из выживаемости без прогрессирования пациентов при применении сравниваемых медицинских технологий. Поскольку при сравниваемых нозологиях медиана выживаемости без прогрессирования значительно различалась, было принято решение проводить оценку для фиксированного периода, соответствующего периоду бюджетного планирования и составляющего 3 года. Таким образом, горизонт клинико-экономического анализа составил 3 года.

Затраты на терапию пациентов рассчитывали с учетом режимов применения сравниваемых лекарственных средств. Стоимость препарата брентуксимаб ведотин была взята с ресурса Государственного реестра предельных отпускных цен (дата обращения 01.04.2022). Стоимость препарата полатузумаб ведотин получена от компании-производителя. Использовали цены с 10 % налогом на добавленную стоимость. Для препаратов, имеющих несколько торговых наименований, рассчитывали медианное значение стоимости 1 флакона (фасовки) и пересчитывали стоимость 1 введения в соответствии с режимом дозирования. Стоимость анализируемых препаратов приведена в табл. 3. Стоимость полатузумаб ведотина, бендамустина и ритук-

Таблица 1. Исходные значения выживаемости без прогрессирования при лечении рецидивирующей/рефрактерной диффузной В-крупноклеточной неходжкинской лимфомы при использовании сравниваемых режимов терапии

Table 1. Baseline progression-free survival for relapsed/refractory diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma using the compared therapy regimens

Режим терапии Therapy regimens	Выживаемость без прогрессирования, мес Progression-free survival, months
Полатузумаб ведотин + бендамустин + ритуксимаб Polatuzumab vedotin + bendamustine + rituximab	9,5
Бендамустин + ритуксимаб Bendamustine + rituximab	3,7

Таблица 2. Исходные значения выживаемости без прогрессирования при лечении рецидивирующей/рефрактерной лимфомы Ходжкина при использовании сравниваемых режимов терапии

Table 2. Baseline progression-free survival for relapsed/refractory Hodgkin's lymphoma using the compared therapy regimens

Режим терапии Therapy regimens	Выживаемость без прогрессирования, мес Progression-free survival, months
Брентуксимаб ведотин Brentuximab vedotin	42,9
Исторический контроль Historical control	24,1

симаба учитывали при оценке затрат на лечение рецидивирующей/рефрактерной неходжкинской ДВКЛ во 2-й и последующих линиях. Стоимость брентуксимаба ведотина учитывали при оценке затрат на лечение рецидивирующей/рефрактерной CD30⁺-лимфомы Ходжкина после ауто-ТГСК, как было отмечено ранее.

При оценке затрат на применение сравниваемых режимов терапии учитывали количество препарата на 1 введение и общее число введений за цикл терапии. Режим терапии препаратами сравнения приведен в табл. 4.

Дозу препаратов сравнения рассчитывали следующим образом:

- Общий объем раствора препарата для дальнейшего разведения вычисляли по формуле:

Общая доза препарата для дальнейшего введения (мл) = (доза препарата (мг/кг) × масса тела пациента (кг)) / концентрация восстановленного во флаконе раствора (5 мг/мл).

- Требуемое количество флаконов препарата вычисляли по формуле:

Требуемое количество флаконов препарата (шт.) = общая доза препарата для введения (мл) / объем препарата в 1 флаконе (10 мл).

Таблица 3. Стоимость анализируемых препаратов

Table 3. The cost of the analyzed drugs

Международное непатентованное наименование International non-proprietary name	Торговое название Tradename	Упаковка Package	Стоимость упаковки без НДС, руб. Package cost without VAT, rubles	Стоимость упаковки с 10 % НДС, руб. Package cost with 10 % VAT, rubles
Полатузумаб ведотин Polatuzumab vedotin	Полайви Polivy	140 мг, № 1 140 mg, No. 1	1 152 659,00	1 267 924,90
Бендамустин Bendamustine	—	25 мг № 1 25 mg, No. 1	1843,50	2027,85
		100 мг № 1 100 mg, No. 1	7367,00	8103,70
Ритуксимаб Rituximab	—	10 мг/мл, 10 мл № 2 10 mg/ml, 10 ml No. 2	15 260,00	16 786,00
		10 мг/мл, 30 мл № 1 10 mg/ml, 30 ml No. 1	22 890,00	25 179,00
		10 мг/мл, 50 мл № 1 10 mg/ml, 50 ml No. 1	38 150,00	41 965,00
Брентуксимаб ведотин Brentuximab vedotin	Адцетрис Adcetris	50 мг, № 1 50 mg, No. 1	184 709,00	203 179,90

Примечание. НДС — налог на добавленную стоимость.

Note. VAT — value added tax.

При расчете количества препарата, требуемого на введение, как для полатузумаба ведотина, так и для брентуксимаба ведотина учитывали, что неиспользованный остаток препарата во флаконе выбрасывается.

Поскольку введение сравниваемых препаратов должно осуществляться под контролем врача в лечебном учреждении, при оценке затрат учитывали также затраты на пребывание в дневном стационаре онкологического профиля для проведения процедур химиотерапии согласно приложению № 10.1 к тарифному соглашению Федерального фонда обязательного медицинского страхования г. Москвы на 2020 г. от 30.12.2019 — стоимость пребывания в дневном стационаре онкологического профиля для проведения процедур химиотерапии (злокачественные лимфомы) (код услуги 97144) составляет 12 249,76 руб. Затраты на пребывание в дневном стационаре рассчитывали по наибольшему числу внутривенных введений препаратов за цикл. Таким образом, стоимость цикла складывалась из непосредственно лекарственных затрат и затрат на введение препарата.

Расчет проводили для пациентов массой 75 кг и с площадью поверхности тела 1,8 м².

При оценке затрат учитывали дисконтирование на 5 % в год.

Расчет инкрементных соотношений стоимости и эффективности проводили с определением показателя ICER, описанного ранее. Данный показатель рассчитывается по формуле:

$$ICER = \frac{(DC1 - DC2)}{(Ef1 - Ef2)},$$

где DC1 — прямые затраты на применение рассматриваемого режима терапии (полатузумаб ведотин + бендамустин + ритуксимаб или брентуксимаб ведотин); DC2 — затраты на исходный режим терапии (бендамустин + ритуксимаб или химиотерапия в историческом контроле соответственно); Ef1 — выживаемость без прогрессии на фоне рассматриваемого режима терапии; Ef2 — выживаемость без прогрессии на фоне исходного режима терапии.

С учетом зависимости результатов клинико-экономического анализа от стоимости препаратов и их эффективности анализ чувствительности проводили при многократном изменении входных параметров — стоимости сравниваемых препаратов и эффективности терапии.

Результаты

Исходные значения выживаемости без прогрессирования для режимов терапии, учитываемых при проведении анализа, приведены в табл. 1, 2. Значения представлены в месяцах. Средневзвешенную беспрогрессивную выживаемость пациентов в рамках горизонта исследования оценивали, как описано ранее, с учетом исходных показателей, приведенных в табл. 1, 2. Результаты прогнозирования приведены в табл. 5. Показаны выживаемость без прогрессии (сохраненные годы жизни без прогрессии) при применении

Таблица 4. Режим терапии препаратами сравнения

Table 4. Comparator therapy regimen

Препарат Drug	Разовая доза Single dose	Число введений за цикл Number of injections per cycle	Число циклов терапии Number of therapy cycles
Полатузумаб ведотин Polatuzumab vedotin	1,8 мг/кг 1.8 mg/kg	1	6
Бендамустин Bendamustine	90 мг/м ² 90 mg/m ²	2	6
Ритуксимаб Rituximab	375 мг/м ² 375 mg/m ²	1	6
Брентуксимаб ведотин Brentuximab vedotin	1,8 мг/кг 1.8 mg/kg	1	16

Таблица 5. Сохраненные и добавленные годы жизни при применении сравниваемых медицинских технологий

Table 5. Life-years saved and added with compared medical technologies

Режим терапии Chemotherapy regimens	Сохраненные годы жизни без прогрессии Progression free life-years saved	Добавленные годы жизни без прогрессии (приращение эффективности) Progression free life-years added (efficiency increment)
Лечение взрослых пациентов с рецидивирующей/рефрактерной диффузной В-крупноклеточной лимфомой, которые не являются кандидатами для трансплантации гемопоэтических стволовых клеток Treatment of adult transplantation-ineligible patients with relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma		
Полатузумаб ведотин + бендамустин + ритуксимаб Polatuzumab vedotin + bendamustine + rituximab	1,09	0,61
Бендамустин + ритуксимаб Bendamustine + rituximab	0,47	
Лечение пациентов с неблагоприятным риском рецидива или первичной рефрактерной классической лимфомой Ходжкина, перенесших аутологичную трансплантацию стволовых клеток Treatment of patients with an unfavorable risk of relapse or primary refractory classical Hodgkin's lymphoma after autologous stem cell transplantation		
Брентуксимаб ведотин Brentuximab vedotin	2,29	0,40
Плацебо Placebo	1,89	

сравниваемых медицинских технологий и расчет приращения эффективности (добавленные годы жизни без прогрессии) при использовании препаратов конъюгатов моноклональных антител с антимиотическим агентом в сравнении с другими режимами терапии.

Расчет стоимости лекарственных средств на 1 введение приведен в табл. 6. Для препарата ритуксимаб существуют 3 варианта упаковки: 100 мг № 2, 300 мг и 500 мг. При принятом допущении по массе тела пациентов возможно использование следующих комбинаций флаконов с одинаковыми затратами (см. табл. 6):

- 7 флаконов по 100 мг (3,5 упаковок);
- 4 флакона по 100 мг (2 упаковки) + 1 флакон 300 мг;
- 1 флакон по 100 мг (0,5 упаковки) + 2 флакона 300 мг;
- 2 флакона по 100 мг (1 упаковка) + 1 флакон 500 мг.

Для препарата бендамустин возможны 2 комбинации флаконов:

- 3 флакона по 25 мг + 1 флакон по 100 мг;
- 2 флакона по 100 мг.

Однако во втором случае будет перерасход препарата и затраты на введение будут выше, чем в первом. Для расчетов использовали первую комбинацию (см. табл. 6).

Затраты на применение сравниваемых режимов терапии определяли для каждого цикла, умножая лекарственные затраты на 1 цикл на коэффициент дисконтирования и на спрогнозированную долю пациентов, находящихся в состоянии «выживание без прогрессирования», т.е. продолжающих получать терапию. При этом учитывали, что пациенты с рецидивирующей/рефрактерной неходжкинской ДВКЛ, которые не являются кандидатами для ТГСК, полатузумаб ведотин, бендамустин и ритуксимаб получали в течение 6 циклов. Брентуксимаб ведотин пациенты с рецидивирующей/рефрактерной лимфомой Ходжкина после ауто-ТГСК получали в течение 16 циклов.

В табл. 7 приведены результаты расчета затрат на применение сравниваемых медицинских технологий и приращение затрат при использовании препаратов конъюгатов моноклональных антител с антимиотическим агентом в сравнении с другими режимами терапии.

Результаты расчета ICER (стоимости добавленного года жизни) для сравниваемых медицинских технологий приведены в табл. 8. Показана разница ICER для препарата полатузумаб ведотин в комбинации со схемой

Таблица 6. Лекарственные затраты в составе сравниваемых медицинских технологий

Table 6. Medicinal costs in compared medical technologies

Препарат Drug	Упаковка Package	Доза на введение Dose per administration	Число введений за цикл Number of injections per cycle	Потребность в препарате на введение Need for a drug per administration		Лекарственные затраты на 1 введение, руб. Medicinal costs for 1 injection, rubles
				доза, мг dose, mg	число упаковок number of packages	
Полатузумаб ведотин Polatuzumab vedotin	140 мг 140 mg	1,8 мг/кг 1.8 mg/kg	1	135	1	1 267 924,90
Бендамустин Bendamustine	Вариант 1 Variant 1					
	25 мг 25 mg	90 мг/м² 90 mg/m²	2	162	3	11 618,90
	100 мг 100 mg				1	
	Вариант 2 Variant 2					
	100 мг 100 mg	90 мг/м² 90 mg/m²	2	162	2	13278,70
Ритуксимаб Rituximab	Вариант 1 Variant 1					
	10 мг/мл, 10 мл № 2 10 mg/ml, 10 ml No. 2	375 мг/м² 375 mg/m²	1	675	7	58 751,00
	Вариант 2 Variant 2					
	10 мг/мл, 10 мл № 2 10 mg/ml, 10 ml No. 2	375 мг/м² 375 mg/m²	1	675	4	58 751,00
	10 мг/мл, 30 мл № 1 10 mg/ml, 30 ml No. 1				1	
	Вариант 3 Variant 3					
	10 мг/мл, 10 мл № 2 10 mg/ml, 10 ml No. 2	375 мг/м² 375 mg/m²	1	675	1	58 751,00
	10 мг/мл, 30 мл № 1 10 mg/ml, 30 ml No. 1				2	
	Вариант 4 Variant 4					
	10 мг/мл, 10 мл № 2 10 mg/ml, 10 ml No. 2	375 мг/м² 375 mg/m²	1	675	2	58 751,00
	10 мг/мл, 50 мл № 1 10 mg/ml, 50 ml No. 1				1	
Брентуксимаб ведотин Brentuximab vedotin	50 мг 50 mg	1,8 мг/кг 1.8 mg/kg	1	135	3	609 539,70

бендамустин + ритуксимаб для лечения взрослых пациентов с рецидивирующей/рефрактерной ДВКЛ, которые не являются кандидатами для ТГСК, и для препарата брентуксимаб ведотин при лечении пациентов с неблагоприятным риском рецидива или пер-

вичной рефрактерной классической лимфомой Ходжкина, перенесших ауто-ТГСК.

Как видно из приведенных данных, стоимость добавленного года жизни без прогрессии при применении препарата полатузумаб ведотин в комбинации

Таблица 7. Лекарственные затраты на применение сравниваемых медицинских технологий в рамках горизонта исследования
Table 7. Medicinal costs for the use of compared medical technologies within the study horizon

Режим терапии Therapy regimens	Затраты на цикл, руб. Costs per cycle, rubles	Затраты в рамках горизонта исследования, руб. Costs within the study horizon, rubles	Приращение затрат, руб. Cost increment, rubles
Лечение взрослых пациентов с рецидивирующей/рефрактерной диффузной В-крупноклеточной лимфомой, которые не являются кандидатами для трансплантации гемопоэтических стволовых клеток Treatment of adult transplantation-ineligible patients with relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma			
Полатузумаб ведотин + бендамустин + ритуксимаб Polatuzumab vedotin + bendamustine + rituximab	1 374 413,22	7 249 466,19	6 778 528,25
Бендамустин + ритуксимаб Bendamustine + rituximab	106 488,32	470 937,94	
Лечение пациентов с рецидивирующей/рефрактерной лимфомой Ходжкина после аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток Treatment of patients with relapsed/refractory Hodgkin’s lymphoma after autologous hematopoietic stem cell transplantation			
Брентуксимаб ведотин Brentuximab vedotin	621 789,46	8 977 527,96	8 977 527,96
Плацебо Placebo	0	0	

Таблица 8. Расчет ICER при применении сравниваемых медицинских технологий, разница ICER
Table 8. ICER calculation when using compared medical technologies, ICER difference

Препарат Drug	Приращение эффективности, лет Efficiency increment, years	Приращение затрат, руб. Cost increment, rubles	ICER, руб. ICER, rubles	Разница ICER, руб. ICER difference, rubles	Разница ICER, % ICER difference, %
Полатузумаб ведотин + бендамустин + ритуксимаб Polatuzumab vedotin + bendamustine + rituximab	0,61	6 778 528,25	11 062 036,35	-11 371 417,72	-50,7
Брентуксимаб ведотин Brentuximab vedotin	0,40	8 977 527,96	22 433 454,07		

Примечание. ICER — инкрементный показатель «затраты—эффективность» (здесь — стоимость добавленного года жизни).
Note. ICER — incremental cost—effectiveness ratio (here is the cost of life-year added).

с бендамустином и ритуксимабом при лечении пациентов с рецидивирующей/рефрактерной ДВККЛ, которые не являются кандидатами для ТГСК, составляет 11,06 млн руб., тогда как стоимость добавленного года жизни без прогрессии при применении препарата брентуксимаб ведотин при лечении рецидивирующей/рефрактерной лимфомы Ходжкина после ауто-ТГСК составляет 22,43 млн руб. Таким образом, ICER при использовании полатузумаба ведотина на 50,70 % ниже, чем таковой при применении брентуксимаба ведотина.

Полученные результаты могут варьировать в зависимости от 2 ключевых входных параметров: цены на препараты сравнения и эффективности (сохраненных лет жизни без прогрессии). В связи с этим был проведен анализ чувствительности для изменения стоимости сравниваемых препаратов в диапазоне от -50 до +50 %. При анализе чувствительности в отношении

изменения эффективности в каждом случае выбирали диапазон, при котором приращение эффекта будет положительным. Результаты приведены на рис. 1, 2. Как видно из полученных данных, результаты анализа устойчивы к колебаниям стоимости и эффективности препаратов в широком диапазоне.

Заключение

Стоимость добавленного года жизни (ICER) при использовании уже включенного в перечень ЖНВЛП и обеспечиваемого за счет бюджетных средств препарата брентуксимаб ведотин для лечения заболевания в рамках того же класса МКБ-10 значительно (в разы) превышает стоимость добавленного года жизни при применении препарата полатузумаб ведотин. В соответствии с прецедентным подходом, поскольку значение ICER для рассматриваемого препарата полатузумаб

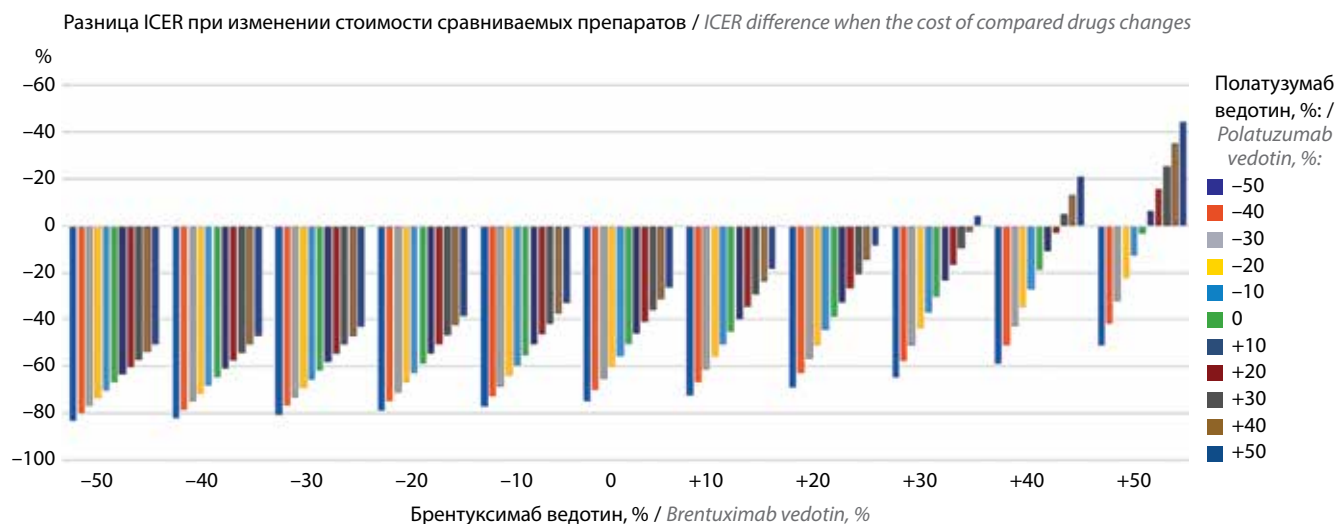


Рис. 1. Анализ чувствительности полученных результатов при изменении стоимости сравниваемых препаратов. Здесь и на рис. 2: ICER — инкрементный показатель «затраты—эффективность» (здесь — стоимость добавленного года жизни без прогрессии)

Fig. 1. Sensitivity analysis of the results obtained to changes in the cost of compared drugs. Here and in Fig. 2: ICER — incremental cost—effectiveness ratio (here is the cost of progression free life-year added)

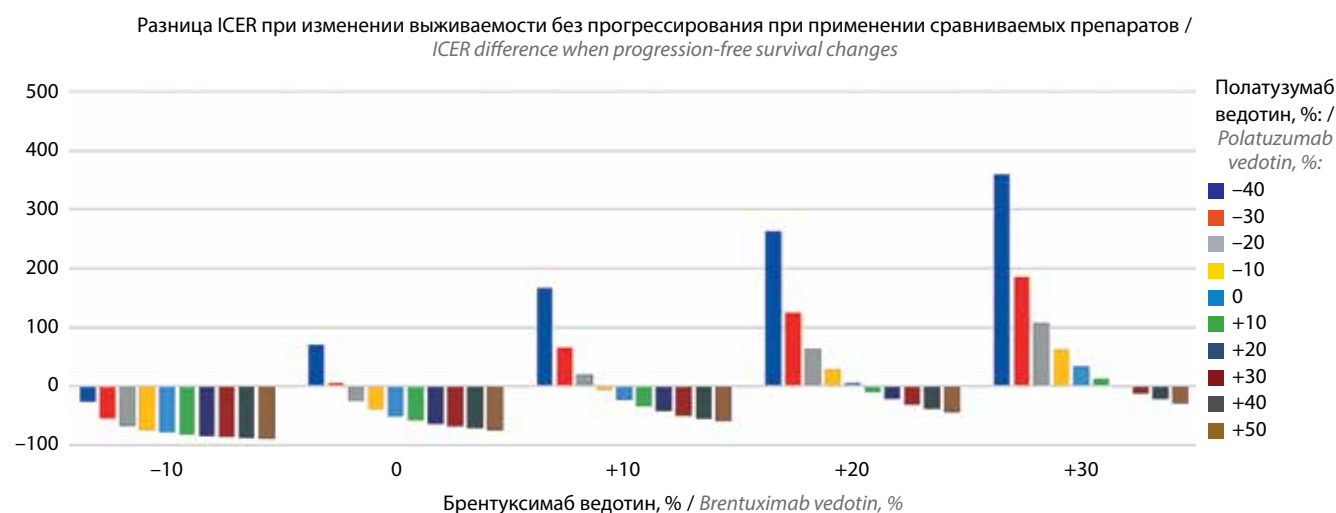


Рис. 2. Анализ чувствительности полученных результатов при изменении эффективности (выживаемости без прогрессирования) при применении сравниваемых препаратов

Fig. 2. Sensitivity analysis of the results obtained to changes in efficacy (progression-free survival) with the use of compared drugs

ведотин значительно ниже такового для препарата сравнения, уже включенного в перечень ЖНВЛП и обеспечиваемого за счет бюджетных средств, уровень затрат на полатузумаб ведотин при лечении пациентов с рецидивирующей/рефрактерной ДВККЛ, которые не являются кандидатами для ТГСК, оказался фармако-экономически приемлемым.

Использование прецедентного подхода показало, что стоимость добавленного года жизни без прогрессии при применении препарата полатузумаб ведотин более

чем на 50 % меньше стоимости добавленного года жизни без прогрессии при использовании брентуксимаба ведотина у пациентов с рецидивирующей/рефрактерной лимфомой Ходжкина. Поскольку брентуксимаб ведотин включен в перечень ЖНВЛП и обеспечивается за счет бюджетных средств, затраты на его применение считаются приемлемыми. Таким образом, обеспечение препаратом полатузумаб ведотин пациентов целевой группы за счет бюджетных средств фармако-экономически обосновано и целесообразно.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. 239 с. [State of oncological care in Russia in 2019. Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shachzadova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena — filial FGBU "NMITS radiologii" Minzdrava Rossii, 2020. 239 p. (In Russ.)].
2. Armitage J.O., Weisenburger D.D. New approach to classifying non-Hodgkin's lymphomas: clinical features of the major histologic subtypes. Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *J Clin Oncol* 1998;16(8):2780–95. DOI: 10.1200/JCO.1998.16.8.2780
3. Tilly H., Gomes da Silva M., Vitolo U. et al. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and followup. *Ann Oncol* 2015;26(Suppl 5):v116–25. DOI: 10.1093/annonc/mdv304
4. Суборцева И.Н. Клинико-биологические особенности первичной экстра nodальной диффузной В-крупноклеточной лимфомы. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2012. [Subortseva I.N. Clinical and biological features of primary extranodal diffuse large B-cell lymphoma. Dis. ... candidate of medical sciences. Moscow, 2012. (In Russ.)].
5. Ziepert M., Hasenclever D., Kuhnt E. et al. Standard international prognostic index remains a valid predictor of outcome for patients with aggressive CD20+ B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol* 2010;28(14):2373–80. DOI: 10.1200/JCO.2009.26.2493
6. Crump M., Neelapu S.S., Farooq U. et al. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. *Blood* 2017;130(16):1800–8. DOI: 10.1182/blood-2017-03-769620
7. Капланов К.Д., Волков Н.П., Клитченко Т.Ю. и др. Результаты анализа регионального регистра пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой: факторы риска и проблемы иммунохимиотерапии. *Клиническая онкогематология* 2019;12(2):154–64. [Kaplanov K.D., Volkov N.P., Klitchenko T.Yu. et al. Analysis of the regional register of patients with diffuse large B-cell lymphoma: risk factors and problems of immunochemotherapy. *Klinicheskaya onkogematologiya* = Clinical Oncohematology 2019;12(2):154–64. (In Russ.)]. DOI: 10.21320/2500-2139-2019-12-2-154-164
8. Nagle S.J., Woo K., Schuster S.J. et al. Outcomes of patients with relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma with progression of lymphoma after autologous stem cell transplantation in the rituximab era. *Am J Hematol* 2013;88(10):890–4. DOI: 10.1002/ajh.23524
9. Sehn L. Phase II: Polatuzumab Vedotin + BR for R/R DLBCL. *Blood* 2018;132:Abstract 1683.
10. Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства Поллави (полатузумаб ведотин). [Instructions for medical use of the drug Polivy (polatuzumab vedotin). (In Russ.)].
11. <https://www.roche.com/media/releases/med-cor-2019-06-11b.htm>.
12. Проблемы терапии первично-рефрактерной и рецидивной диффузной В-крупноклеточной лимфомы в Российской Федерации. Что ждет нас в будущем? Резолюция консультационного совета. *Клиническая онкогематология* 2020;13(1):112–4. [Challenges in the Treatment of Primary Refractory and Relapsed Diffuse Large B-cell Lymphoma in the Russian Federation. What will the future hold? Resolution of the advisory board. *Klinicheskaya onkogematologiya* = Clinical Oncohematology 2020;13(1):112–4. (In Russ.)].
13. Постановление Правительства Российской Федерации № 871 от 28.08.2014 (ред. от 03.12.2020) «Об утверждении Правил формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи». [Resolution of the Government of the Russian Federation No. 871 dated 28.08.2014 (as amended on 03.12.2020) "On approval of the Rules for the formation of medicinal products lists for medical use and the minimum range of medicinal products necessary for the medical care provision". (In Russ.)].
14. Методические рекомендации по проведению сравнительной клинико-экономической оценки лекарственного препарата. М.: ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» Минздрава России, 2016. 27 с. [Guidelines for conducting a comparative clinical and economic evaluation of a medicinal product. Moscow: Center for Expertise and Quality Control of Medical Care, Ministry of Health of Russia, 2016. 27 p. (In Russ.)].
15. Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства Адцетрис (брентуксимаб ведотин). Доступно по: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=69cf0e90-4faf-4e84-8295-d457a1c5e4ed&t=. [Instructions for medical use of the drug Adcetris (brentuximab vedotin). Available at: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=69cf0e90-4faf-4e84-8295-d457a1c5e4ed&t=. (In Russ.)].
16. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>.
17. Sehn L.H., Herrera A.F., Flowers C.R. et al. Polatuzumab vedotin in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2020;38(2):155–65. DOI: 10.1200/JCO.19.00172
18. Moskowitz C.H., Nademanee A., Masszi T. et al. Brentuximab vedotin as consolidation therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with Hodgkin's lymphoma at risk of relapse or progression (AETHERA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2015;385(9980):1853–62. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)60165-9

Вклад авторов

Оба автора внесли равнозначный вклад: клинико-экономический анализ, написание статьи, редактирование.

Authors' contributions

Both authors made equal contributions: clinical and economic analysis, article writing, editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

И.Н. Дьяков / I.N. Dyakov: <https://orcid.org/0000-0001-5384-9866>

К.К. Бушкова / K.K. Bushkova: <https://orcid.org/0000-0002-4757-0751>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 27.01.2022. Принята к публикации: 11.03.2022.

Article submitted: 27.01.2022. Accepted for publication: 11.03.2022.